

2014 年度 修士論文要旨

肺高血圧症：

病態形成における鉄代謝関連タンパクの関与

関西学院大学大学院理工学研究科
生命科学専攻 大谷研究室 細川愛実

近年、肺高血圧症 [pulmonary arterial hypertension (PAH)] 患者における血中鉄濃度低下が報告される。しかし、PAH 病態を鉄の観点から検討した報告はない。PAH とは肺動脈圧が上昇を示す疾患で、PAH が持続すると肺動脈血管平滑筋は肥厚し、右心室のポンプ機能が低下し、右心不全が発症する。当研究室では、高血圧モデル動物を用いた検討にて食事性鉄制限により、降圧、及び大動脈における血管平滑筋肥厚が抑制されることを示してきた。そこで、本研究では肺動脈圧上昇を示す PAH 病態形成においても、同様に鉄が関与するのではないかと仮説を立て、PAH・右心不全病態における鉄、及び鉄代謝関連タンパクの関与を検討することを目的とした。本研究では、大きく 2 つの検討を行った。まず *in vivo* 実験として 2 種類の PAH モデル動物を用い、PAH 病態における鉄の関与について検討した。次に鉄代謝関連タンパク調節に着目し、*in vivo*、及び *in vitro* 実験により PAH 病態におけるその発現や機能を検討し、PAH・右心不全病態形成における分子メカニズム解明にあたった。*in vivo* 実験では PAH モデル動物として広く用いられているモノクロタリン誘導性 PAH モデル、低酸素負荷 PAH モデルを用いて検討した。両モデル動物において、食事性鉄制限により PAH・右心不全病態形成の抑制が示され、PAH 病態形成における鉄の関与が示唆された。また、これら動物モデルにおける障害臓器、つまり肺動脈や不全右心室において、体内鉄制御因子であるヘプシジンや、細胞内鉄取り込み受容体である transferrin receptor1 (TfR1) 発現が亢進していたことから、PAH・右心不全病態形成における鉄代謝関連タンパクの関与が示唆された。次に、*in vitro* 実験によりこれら鉄代謝関連タンパクの機能解析を行ったところ、ヘプシジンは心筋肥大に、TfR1 は肺動脈血管平滑筋細胞の増殖、及び心筋肥大に関与することが示された。さらに、TfR1 についてはその発現制御因子である iron regulatory protein 1 発現が PAH モデル動物肺動脈、及び右心室において上昇した。以上より、PAH・右心不全病態形成における鉄・鉄代謝関連タンパクの関与が明らかとなった。鉄・鉄代謝関連タンパクは PAH・右心不全病態の治療標的となる可能性があり、今後さらなる検討が必要とされる。